

# Primjena ciklodekstrina u razvoju farmaceutskih oblika za primjenu antitumorskih lijekova

---

Nikolin, Martina; Jug, Mario

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2023, 79, 1 - 20**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:385656>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Primjena ciklodekstrina u razvoju farmaceutskih oblika za primjenu antitumorskih lijekova

MARTINA NIKOLIN, MARIO JUG

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,

Zavod za farmaceutsku tehnologiju, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

**O**nkološke su bolesti drugi uzrok smrti u svijetu, odmah iza kardiovaskularnih, te predstavljaju velik javnozdravstveni problem. Broj novooboljelih od tumora u svijetu 2020. godine procjenjuje se na 19.3 milijuna, a umrlih je oko 10 milijuna (1). Dostupni podaci za Republiku Hrvatsku prikazani su u tablici 1.

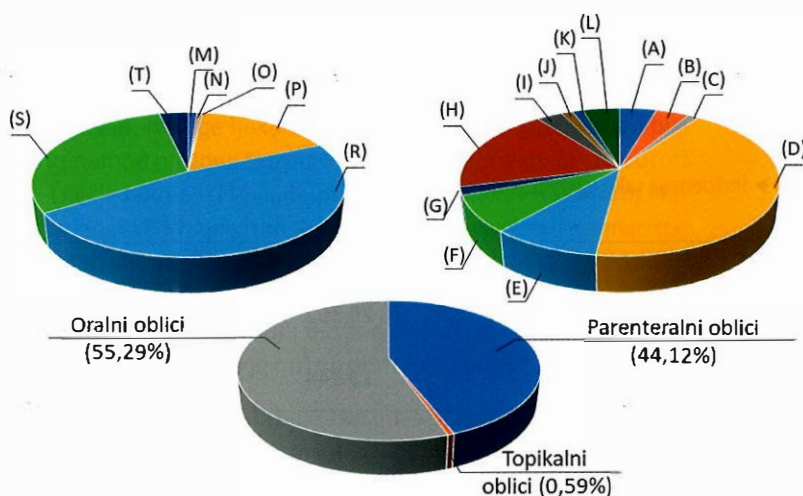
**Tablica 1.** ► Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. godine (2).

	Ukupno	Žena	Muškaraca
Broj novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti u Republici Hrvatskoj 2019. godine	25 352	11 805	13 547
Broj umrlih od zloćudnih bolesti u Republici Hrvatskoj 2019. godine	13 344	5 616	7 728

Antitumorski lijekovi ili citostatici su skupina lijekova koji se uz kirurške metode i radioterapiju primjenjuju u liječenju tumora. Djeluju različitim mehanizmima na tumorske stanice, ali i na zdrave stanice organizma, uzrokujući brojne nuspojave. Danas se oko jedne trećine bolesnika liječi metodama tzv. lokalnog liječenja, u slučaju da je u vrijeme postavljanja dijagnoze tumor ostao lokaliziran, što omogućuje njegovo kirurško uklanjanje. Rana dijagnoza tumora i metode lokalnog liječenja povećavaju šanse za izlječenje. No, često je potrebna sustavna kemoterapija zbog nastanka metastaza (3).

Dostupni su različiti farmaceutski oblici citostatika (slika 1.). Dok se starije skupine citostatika uglavnom primjenjuju parenteralnim putem, noviji citostatiki prikladni su za oralnu primjenu (4).

Većina je antitumorskih lijekova slabo topljiva u vodi što ograničava njihovu kliničku upotrebu. To rezultira ograničenom bioraspoloživosti lijeka oralnom primjenom te značajnim problemima prilikom razvoja oblika za parenteralnu primjenu. Netopljivost u vodi nije problem samo postojećih lijekova, već i novih citostatika koji su u različitim fazama razvoja. Procjenjuje se da je više od 75 % lijekova u fazi razvoja slabo topljivo u vodi (5). Metode kojima se postiže veća topljivost u vodi su priprava prolijeva, korištenje surfaktanata i suotapala, uklapanje u nanosustave za dostavu lijekova ili primjena u obliku inkluzijskih kompleksa s ciklodekstrinima. Farmaceutski oblici citostatika za parenteralnu primjenu najčešće su oblikovani primjenom visokih koncentracija surfaktanata i/ili suotapala. Upravo te pomoćne tvari, kao što su Cremophor® EL, etanol i Tween® 80 mogu dovesti do klinički značajnih nuspojava. Cremophor® EL je surfaktant odgovoran za hipersenzitivnost kod 30–40 % pacijenata



**Slika 1.** ► Farmaceutski oblici citostatika registrirani u Republici Hrvatskoj (8). Od parenteralnih oblika zastupljene su otopina za infuziju (A), otopina za injekciju (B), otopina za injekciju u napunjenoj brizgaljki (C), koncentrat za otopinu za infuziju (D), prašak za otopinu za infuziju (E), prašak za otopinu za injekciju (F), prašak za otopinu za injekciju/infuziju (G), prašak za disperziju za infuziju (H), prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (I), prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju (J), disperzija za infuziju (K) i prašak za suspenziju za injekciju. Od oblika za topikalnu primjenu na kožu zastupljen je gel, a od oralnih oblika zastupljene su oralna otopina (M), oralna suspenzija (N), prašak za oralnu otopinu (O), tablete (P), tablete obložene filmom (R), tvrde kapsule (S) i meke kapsule (T).

koji intravenski primaju Taxol® (paklitaksel) te zahtijeva odgovarajuću premedikaciju. Osim toga, Cremophor® EL reagira s ambalažom stvarajući toksične spojeve (6). Također, citostatici često pokazuju ograničenu kemijsku stabilnost zbog čega se moraju čuvati u čvrstom stanju te rekonstituirati neposredno prije primjene, a rekonstituirani se oblik mora čuvati pri specifičnim uvjetima i primijeniti u kratkom vremenskom roku (7).

Zbog toga se danas intenzivno razmatraju alternativne tehnologije i pomoćne tvari koje bi omogućile oblikovanje farmaceutskih oblika antitumorskih lijekova s unaprijeđenom učinkovitosti i sigurnosti primjene. Jedan od principa uključuje primjenu ciklodekstrina, cikličkih oligosaharida građenih od 6, 7 ili 8  $\alpha$ -1,4-D-glukopiranoznih jedinica ( $\alpha$ CD,  $\beta$ CD i  $\gamma$ CD). Osim prirodnih CD, dostupan je niz kemijski modificiranih derivata s unaprijeđenom funkcionalnosti i sigurnosti primjene, od kojih su najznačajniji hidroksipropilirani (HP $\beta$ CD i HP $\gamma$ CD) i sulfobutilirani (SBE $\beta$ CD) derivati. Zahvaljujući specifičnoj strukturi, CD stvaraju inkluzijske komplekse sa sterički kompatibilnim, lipofilnim molekulama mijenjajući njihova fizikalno-kemijska svojstva, u prvom redu povećavajući topljivost. Osim toga, primjenom CD moguće je kemijski stabilizirati lijekove u otopini te u čvrstom stanju, smanjiti ili spriječiti iritaciju tkiva na mjestu primjene, spriječiti interakcije lijeka s drugim pomoćnim tvarima u istoj formulaciji ili pretvoriti ulja i tekućine u mikrokristalične i/ili amorfne praške (9). Biotehnološki napreci tijekom posljednja tri desetljeća doveli su do značajnog smanjenja troškova proizvodnje i veće dostupnosti CD visokog stupnja čistoće s prihvatljivom cijenom koštanja (10).

### **Funkcionalnost i sigurnost primjene CD u farmaceutskim oblicima citostatika**

Kao što je već ranije istaknuto, oralni i parenteralni put su dominantni način primjene citostatika (slika 1.). CD su u potpunosti sigurni za oralnu primjenu jer se zbog svoje veličine i hidrofilnosti iz probavnog trakta apsorbiraju u zanemarlivo niskom opsegu, a u potpunosti se razgrađuju djelovanjem crijevne mikroflore do CO<sub>2</sub> i vode. U odraslih ljudi oralna bioraspodivnost prirodnih CD je između 0,1 % i 3 % primijenjene doze. Primjena velikih količina CD (više od 1 g/kg/dan) u oralnim pripravcima mogu uzrokovati reverzibilni proljev i povećanje slijepog crijeva u životinja, no taj je učinak u ljudi slabije izražen. Istraživanja na mladim štakorima pokazuju da HP $\beta$ CD ima znatno veću oralnu bioraspodivnost kod tek rođenih štakora. Povećana apsorpcija smatra se posljedicom nerazvijenog gastrointestinalnog trakta, nerazvijenih bubrega, razlike u prehrani i razlike u crijevnoj mikroflori. No, malobrojni podaci o primjeni itrakonazola s

200 mg HP $\beta$ CD/kg/dan u djece mlađe od dvije godine tijekom dva tjedna pokazuju oralnu bioraspoloživost manju od 1 % (9).

Nakon parenteralne primjene CD se brzo eliminiraju bubrezima, pri čemu je ukupan klirens približno jednak brzini glomerularne filtracije. Poluvrijeme eliminacije je između 20 i 100 minuta za većinu derivata, osim za nasumično metilirani  $\beta$ CD (RM $\beta$ CD) koji ima dulje poluvrijeme eliminacije.  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD i RM $\beta$ CD su nefrotoksični nakon intravenske primjene te stoga nisu primjereni za parenteralne pripravke.  $\gamma$ CD uzrokuje reverzibilne promjene na bubrezima i na europskom tržištu nema parenteralnih pripravka s  $\gamma$ CD. HP $\beta$ CD i SBE $\beta$ CD imaju dobru podnošljivost i široko se koriste u parenteralnim pripravcima za odrasle i djecu stariju od 2 godine. Istraživanja na štakorima pokazuju vakuolaciju tubularnih stanica bubrega nakon primjene visokih doza HP $\beta$ CD i SPE $\beta$ CD, ali bez gubitka renalne funkcije. Također, dugotrajna primjena nižih doza ima isti učinak što ukazuje na važnost duljine izloženosti. Iz tog se razloga CD ne primjenjuju kod osoba sa smanjenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina <10 mL/min), zbog opasnosti od akumulacije, čiji klinički značaj tek treba ispitati. Djeca mlađa od 2 godine su, u teoriji, manje izložena nefrotoksičnosti CD, ali zbog premalo dostupnih podataka upotreba CD kod njih nije indicirana. Malobrojni podaci o korištenju HP $\beta$ CD i SPE $\beta$ CD u novorođenčadi upućuju na dobru podnošljivost (11)

Prilikom nastajanja inkluzijskog kompleksa ne dolazi do stvaranja i/ili pucanja kovalentnih veza već CD djeluju kao nosači uklopljenog lijeka u vodenom mediju organizma. Oralnom primjenom inkluzijskog kompleksa najprije dolazi do njegovog otapanja u tekućini prisutnoj u probavnom sustavu, nakon čega se uspostavlja dinamična ravnoteža između slobodnog i vezanog oblika lijeka. Samo slobodna frakcija lijeka dostupna je za apsorpciju. Razrjeđenje pripravka tekućinom prisutnom u probavnom sustavu i kompeticija lijeka sa žučnim solima za interakcijom s CD rezultira brzim oslobađanjem lijeka iz kompleksa, koji postaje raspoloživ za apsorpciju putem sluznica probavnog trakta, dok se slobodni CD razgrađuju u donjim dijelovima probavnog trakta djelovanjem crijevne mikroflora. Parenteralnom primjenom otopina inkluzijskog kompleksa se brzo miješa s krvnom plazmom, što dovodi do trenutnog oslobađanja lijeka iz kompleksa uzrokovanog razrjeđivanjem i kompetitivnim vezanjem lijeka na proteine plazme, dok se slobodni CD izlučuju glomerularnom filtracijom putem bubrega. Zbog toga HP $\beta$ CD i SBE $\beta$ CD općenito imaju mali učinak na farmakokinetiku uklopljenog lijeka, barem u slučaju kompleksa s konstantnom stabilnosti manjom od  $10^5 \text{ M}^{-1}$  (12).

Ukupan rizik korištenja CD u ljekovitim pripravcima nije velik za odrasle, zdrave osobe. Smatra se da su doze CD manje od 20 mg/kg/dan sigurne za sve puteve primjene, a iznad te doze pokazuju malu aktivnost. Doze veće od 200 mg/kg/dan mogu izazvati probavne smetnje nakon oralne primjene, a nakon sistemске izloženosti moguća je blaga renalna toksičnost. Apsorpcija iz topikalnih pripravaka je relativno mala pa su sistemski toksični učinci malo vjerojatni. Ipak, zbog međudjelovanja s drugim tvarima u pripravku preporuka je ispitati sigurnost gotovog proizvoda i upozorenja jasno označiti u Sažetku opisa svojstava lijeka (9).

CD stvaraju komplekse s lipofilnim molekulama, kako s lijekovima tako i s endogenim molekulama.  $\alpha$ CD tvori komplekse s fosfolipidima, a  $\beta$ CD s membranskim kolesterolom. Ovisno o dozi,  $\alpha$ CD i  $\beta$ CD uzrokuju hemolizu i citotoksičnost, ali se supstitucijom hidroksilnih skupina navedeni štetni učinci mogu smanjiti. Izuzetak su metilirani derivati  $\beta$ CD koji pokazuju naglašeni hemolitički učinak. Nadalje, interakcija s  $\beta$ CD smanjuje sadržaj kolesterola u membrani što ometa funkciju stanične membrane. P-glikoprotein je transporter iz skupine ABC transportera koji ima zaštitnu ulogu, odnosno interferira s oralnom apsorpcijom lijekova i toksina te s njihovim prelaskom krvno-moždane barijere. U kompleksnom međudjelovanju P-glikoproteina i membranskog mikrokoliša sudjeluje i kolesterol. Nedostatak kolesterola u membrani inhibira funkciju P-glikoproteina pa upotreba  $\beta$ -CD i njegovih derivata može povećati oralnu bioraspoloživost lijekova koji su supstrati P-glikoproteina, npr. DM $\beta$ CD povećava oralnu bioraspoloživost takrolimusa u štakora (13).

### CD u formulacijama citostatika

Postoje dva načina primjene CD u formulacijama lijekova. Prvi uključuje stvaranje inkluzijskih kompleksa s lijekom s ciljem povećanja njegove topljivosti i/ili kemijske stabilnosti, a drugi je primjena CD u izradi nanostrukture koji djeluju kao nosači citostatika. Nanostrukture koje su izgrađene iz CD priređuju se tzv. dualnim pristupom koji kombinira stvaranje inkluzijskih kompleksa i formiranje nanosustava za dostavu lijekova u jedan sustav, pri čemu su povećane prednosti oba pristupa. Uvođenjem CD u nanosustave povećava se učinkovitost uklapanja lijeka čime se omogućuje provođenje terapije primjenom viših doza citostatika te se produljuje zadržavanje lijeka u sistemskoj cirkulaciji, smanjuje toksičnost lijeka i omogućava kontrolirano, odgođeno ili ciljano oslobađanje lijeka iz kompleksa. Također, mogu se unaprijediti farmakokinetička svojstva lijeka, smanjiti toksični učinci i razviti farmaceutski oblik lijeka koji je prihvatljiviji za bolesnika i/ili medicinsko osoblje (14).

pri čemu su studije na staničnim kulturama pokazale da nanočestice ulaze u tumorske stanice endocitozom, a zatim je oslobađanje CPT katalizirano estera-  
zama iz endosoma i lizosoma (21).

U fazi I kliničkih ispitivanja, odnosno pri ispitivanju sigurnosti primjene CRLX101 na dobrovoljcima starijim od 18 godina s uznapredovalim malignim oboljenjima (n=62), lijek je primjenjivan intravenozno svaka dva tjedna u 4 ciklusa. Temeljem rezultata ove faze određena je preporučena doza CRLX101 koja iznosi 15 mg/m<sup>2</sup>. Najčešće nuspojave su umor (n=23), cistitis (n=17), anemija (n=16), neutropenija (n=13), mučnina (n=12), disurija (n=11), hematurija (n=11) i leukopenija (n=10), a nuspojave poput ispadanja kose, smanjenog apetita, konstipacije, dehidracije i periferne neuropatije javile su se kod manje od 8 % sudionika (22).

U fazi IIa kliničkih ispitivanja određuje se specifično doziranje lijeka, a rezultati su pokazali da je djelovanje CRLX101 najznačajnije kada se primjenjuje dugoročno, u dozi 15 mg/m<sup>2</sup> dva puta na tjedan. Pretpostavlja se da je za djelovanje CPT potrebno produljeno izlaganje tumorskih stanica lijeku kako bi se osiguralo dovoljno vremena da se reverzibilni kompleksi koje CPT uzrokuje u procesu replikacije i transkripcije DNA pretvore u trajno oštećenje. Osim toga, produljeno izlaganje lijeku dovodi do inhibicije HIF-1 $\alpha$ , transkripcijskog faktora koji se inducira u stanju tumorske hipoksije, a koji pomaže preživljavanje tumorskih stanica i potiče angiogenezu (22).

Kliničko ispitivanje u fazi II nastavilo se na različitim skupinama pacijenata. Na pacijentima s rakom pluća nemalih stanica uspoređivano je djelovanje CRLX101 u kombinaciji s najboljom suportivnom terapijom i samom suportivnom terapijom. Nakon 12 mjeseci primjene lijeka objektivna stopa odgovora na CRLX101 iznosila je 6,2 %, a na suportivnu terapiju 2 % (23).

CRLX101 se ispituje i u kombinaciji s drugim lijekovima. Bevacizumab, monoklonsko protutijelo koje veže VEGF i sprječava angiogenezu, ima relativno skromno antitumorsko djelovanje i malu stopu preživljenja. Pretpostavlja se da se zbog indukcije HIF-1 $\alpha$  u tumorskim stanicama razvila rezistencija na bevacizumab i slične lijekove. Kliničko istraživanje uspoređuje učinkovitost monoterapije CRLX101 i kombinacije CRLX101 s bevacizumabom u pacijenata s karcinomom jajnika, jajovoda i peritoneuma čije maligne bolesti pokazuju rezistenciju na platinu (19). Stopa kliničkog benefita, definirana kao udio pacijenata s uznapredovalim karcinomom koji postižu potpuni oporavak, djelomični oporavak ili stabilno stanje tijekom šest mjeseci, u monoterapiji iznosi 68 %, a u kombinaciji s bevacizumabom čak 95 %. Klinička studija pokazala je da je CRLX101 učinkovit i siguran za primjenu, sam ili u kombinaciji s bevacizumabom (24). Osim

toga, CRLX101 se istražuje i u kombinaciji s drugim antineoplasticima poput kapcitabina, enzulatamida i paklitaksela.

### *Deflexifol®*

Deflexifol® (FivepHusion) je parenteralna otopina 5-fluorouracila (5-FU) i leukovorina (LV) u kojoj je kao solubilizator korišten HP $\beta$ CD. Naime, kemoterapija metastatskog kolorektalnog karcinoma najčešće uključuje kombiniranu primjenu 5-FU i leukovorina pri čemu 5-FU djeluje kao inhibitor timidilat sintaze, a leukovorin pospješuje vezanje 5-FdUMP na timidilat sintazu i time pospješuje njegovo djelovanje (25). No, pri tome dolazi do inkompatibilnosti između alkalne otopine 5-FU i kiselog leukovorina u obliku kalcijeve soli pri čemu se taloži ili 5-FU ili kalcijev karbonat. Kod čak 50 % pacijenata taloženje kalcijevog karbonata dovodi do začepljenja katetera i prestanka primjene terapije. Koadministracija ta dva lijeka je učinkovitija od sekvencijske primjene pri čemu je ukupno preživljenje pacijenata nakon koadministracije 22 mjeseca, a nakon sekvencijske primjene 11,7 mjeseci. Ipak, najčešće se primjenjuje sekvencijski kako bi se izbjegla inkompatibilnost (26).

Upotrebom HP $\beta$ CD postiže se dobra topljivost 5-FU pri fiziološkom pH pa je spriječeno taloženje kalcijevog karbonata, a tako pripremljena otopina je stabilna. Deflexifol® dostupan je kao otopina spremna za primjenu koja sadrži 100 mg/mL HP $\beta$ CD, 15 mg/mL FU i 1 mg/mL LV, fiziološke pH vrijednosti, a može se primjenjivati kao bolus injekcija ili kao kontinuirana intravenska infuzija.

Koncentracija 5-FU i metabolita u plazmi bila je znatno veća nakon primjene Deflexifola® u odnosu na alkalnu otopinu 5-FU. Osim toga, Deflexifol® ima i bolji toksikološki profil; u fazi I kliničkog ispitivanja nije primijećena kardiotoksičnost koja je karakteristična za primjenu alkalne otopine 5-FU, a najčešće nuspojave bile su iscrpljenost i mučnina blagog do umjerenog intenziteta. Zbog dobrog toksikološkog profila mogu se primijeniti čak 25 % veće doze nego kod sekvencijske primjene. Vrijeme primjene Deflexifola® je znatno kraće od sekvencijske primjene pa se u obzir mora uzeti i ušteda koju bi ova formulacija mogla donijeti bolnicama (26). U tijeku su kliničke studije u kojima se ispituje učinkovitost i sigurnost primjene Deflexifola®, samog ili u kombinaciji s oksaliplatinom i bevecizumabom, u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma (27)).

### *Sorafenib*

Sorafenib je inhibitor kinaza koji se primjenjuje oralno u terapiji uznapredovalog karcinoma bubrega i neoperabilnog hepatocelularnog karcinoma. No, bioraspoloživost sorafeniba nakon oralne primjene iznosi samo 8,5 %, najvećim



dijelom zbog izrazito loše topljivosti lijeka u vodi. Kako bi se povećala topljivost sorafeniba, dizajnirani su  $\beta$ CD polimer molekulske mase 92 kDa koji je u strukturi sadržavao prosječno 52 CD jedinice i CD oligomer molekulske mase 12 kDa sa 7 CD jedinica u strukturi. Polimerni i oligomerni CD sintetizirani su primjenom epiklorhidrina kao sredstva za umrežavanje. CD oligomer pokazao se učinkovitijim u povećanju topljivosti lijeka. Slobodan sorafenib ima topljivost u vodi 9,86 ng/mL, odnosno 0,02  $\mu$ M, a u prisutnosti CD oligomera topljivost se povećava na više od 80  $\mu$ M. Pretpostavlja se da je CD polimer manje učinkovit od CD oligomera jer steričke smetnje smanjuju dostupnost CD šupljina za stvaranje inkluzijskih kompleksa. Uklapanje sorafeniba u CD polimer i oligomer ne mijenja antiproliferativni učinak lijeka na *in vitro* staničnim modelima hepatoma (HepG2) i melanoma (SKMel-28), dok na *in vitro* staničnim modelima raka dojke (MCF-7) i raka jajnika (CHO-K1), lijek uklopljeni u CD polimer pokazuje nešto smanjeni učinak. *In vivo* toksikološke studije na miševima pokazuju da intraperitonealna primjena kompleksa s CD oligomerom rezultira manjim oštećenjem tkiva jetre i pluća nego oralno primijenjeni sorafenib. Naime, sorafenib može uzrokovati nuspojave poput zatajenja disanja i zatajenja jetre. Iako je u skupini životinja koje su bile tretirane kompleksom sorafeniba s CD oligomerom prisutno određeno oštećenje alveola, ono je manje izraženo nego u životinja koje su primale lijek oralno, dok oštećenja tkiva jetre nije uočeno. Ovaj rezultat može se smatrati pokazateljem manje toksičnosti formulacije sorafeniba s oligomernim CD (28).

### NanoFEN

Fenretinid je sintetski derivat all-trans-retinoične kiseline koji *in vitro* pokazuje citotoksično djelovanje na tumorske stanice. Mehanizam njegovog djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, ali je otkriveno da djeluje na nekoliko signalizacijskih puteva čime smanjuje proliferaciju, inhibira stanični ciklus i potiče staničnu smrt. U dosadašnjim kliničkim ispitivanjima fenretinida (faze I-III) pokazana je minimalna sistemska toksičnost i dobra podnošljivost, ali i vrlo loša bioraspoloživost zbog niske topljivosti. Štoviše, u ispitivanju učinkovitosti nije bilo moguće postići ni najmanju djelotvornu koncentraciju lijeka u plazmi. Uklapanjem u HP $\beta$ CD, uz prethodno prevođenje lijeka u kalijevu sol za lakšu interakciju s CD, pripremljen je NanoFEN koji ima >1000 puta veću topljivost u vodenom mediju od samog fenretinida. Maseni omjer fenretidina i HP $\beta$ CD u pripravku iznosi 1:10. NanoFEN nakon intravenske ili peroralne primjene miševima u dozi od 5mg/kg pokazuje 4,25 i 2,92 puta veću bioraspoloživost u odnosu na oralno primijenjenu kalijevu sol feritidina.

NanoFEN je ispitan na staničnim kulturama, kao i na ksenograftima kolo-rektalnog karcinoma i raka pluća. Pokazao je citotoksični učinak širokog spektra jer djeluje na signalizaciju koja je zajednička različitim vrstama tumora. Dva tjedna nakon prestanka primjene ksenografti liječeni konvencionalnom kemoterapijom pokazuju ubrzani ponovni rast tumorske mase, a ksenografti liječeni NanoFEN-om znatno manji rast. Naime, kod retinoida je primijećen učinak utišavanja tumora koji ima potencijal spriječiti relaps i/ili stvaranje metastaza, posebice kod tumora koji se kasno otkrivaju poput raka dojke i raka prostate (29).

### *Albendazol*

Albendazol je antihelminetik koji se od 1975. godine koristi u liječenju infekcija crijevnim parazitima kod stoke, a 1982. godine odobrena je uporaba u ljudi. Slabo je topljiv u vodi pa se nakon peroralne primjene apsorbira samo 1–5 % doze, ovisno o udjelu masti u prehrani (30). Pokazuje i antitumorsko djelovanje u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima preko nekoliko mehanizama: inhibira rast i migraciju tumorskih stanica, ometa polimerizaciju tubulina, inducira apoptozu stanica, smanjuje angiogenezu te ometa transport i utilizaciju glukoze (31).

No, parenteralna primjena albendazola nije moguća dok se ne osigura zadovoljavajuća topljivost lijeka. Parenteralna otopina pripravljena je korištenjem 200 mM HP $\beta$ CD kao solubilizatora, a uočeno je da dodatak limunske kiseline u koncentraciji od 50 mM uz CD dodatno povećava topljivost ABZ za 20 %. Također, dodatkom askorbinske kiseline i kloridne kiseline u istoj koncentraciji topljivost albendazola povećava se 90 % i čak 820%, ali zbog niske pH-vrijednosti ove otopine nisu prikladne za parenteralnu primjenu. Otopina bazirana na HP $\beta$ CD i limunskoj kiselini nakon primjene na OVCAR-3 stanicama karcinoma jajnika znatno smanjuje broj nastalih kolonija stanica u odnosu na etanolnu otopinu lijeka i kontrolu. Navedena formulacija postiže inhibiciju rasta stanica i pri nižim koncentracijama od etanolne otopine albendazola, vjerojatno zbog uklanjanja limunske kiseline čime se stvara labilni kompleks koji lakše otpušta lijek. Istovremeno, u ispitivanju toksičnosti na humanim hepatocitima nije utvrđena smanjena vijabilnost stanica nakon primjene lijeka, neovisno o tome koje otopalo je korišteno (32). No, koncentracija albendazola u ovoj formulaciji je relativno niska (oko 0,8 mg/mL), a procjene su da bi za provođenje kliničkih ispitivanja bilo neophodno razviti otopinu u kojoj je koncentracija lijeka barem 5–10 mg/mL.

U novijoj studiji, Pillai i sur. razvili su parenteralnu otopinu koristeći 400 mg/mL SBE $\beta$ CD koja sadrži 8 mg/mL albendazola (33). Nastajanje kompleksa provedeno je u kiselom mediju (pH 2,3) ostvarenom dodatkom octene kiseline,

a nakon otapanja ciljane doze lijeka otopina je neutralizirana natrijevom lužinom i filtrirana. Otopina se pokazala stabilnom tijekom skladištenja pri sobnoj temperaturi uz zaštitu od svjetla. *In vitro* ispitivanja na staničnim modelima karcinoma jajnika (OVCAR-3 i HOSE stanične linije) pokazuje da SBE $\beta$ CD ne umanjuje antiproliferativni učinak lijeka. Parenteralnom primjenom imunodeficientnim miševima s ksenograftom tumora jajnika SBE $\beta$ CD otopina albendazola u dozi od 50 mg/kg pokazuje 50 % veći učinak u odnosu na suspenziju albendazola u dozi do 75 mg/kg, što autori smatraju dokazom učinkovitije dostave lijeka u tumorsko tkivo te najavljuju daljnja klinička istraživanja učinkovitosti i sigurnosti primjene ove formulacije albendazola (33).

### Smjerovi daljnjeg razvoja

Prikazani primjeri neosporno potvrđuju funkcionalnost CD u razvoju farmaceutskih oblika citostatika, ali njihova uporaba još nije postigla svoj puni potencijal. Brojna pretklinička istraživanja potvrđuju prednosti koje se mogu postići primjenom CD (tablica 2.), pa se može očekivati njihova daljnja translacija u kliničku praksu.

**Tablica 2.** ► Prednosti ostvarene primjenom CD u pretkliničkom razvoju farmaceutskih oblika citostatika.

Lijek	Indikacija	CD (molarni omjer lijek/CD)	Prednost ostvarena primjenom CD	Ref
Paklitaksel	Leukemija, tumori dojke i jajnika	HP $\beta$ CD (1:5)	Porast topljivosti 537 puta, porast citotoksičnosti na različitim staničnim modelima karcinoma 30–70 %	(34)
Metotreksat	Karcinom dojke, melanom	$\beta$ CD i trietanolamin (1:5 + 10 % TEA)	Porast topljivosti 15 puta, poboljšanje kemijske stabilnosti metotreksata	(35)
Kamfoteicin	Leukemija	DM $\beta$ CD (25 %)	Porast poljivosti 171 puta, 10 puta poboljšana kemijska stabilnost u otopini i dvostruko povećana citotoksičnost	(36)
Doksorubicin	Limfom i leukemija	HP $\gamma$ CD HP $\beta$ CD (1:1)	Porast topljivosti i fotostabilnosti lijeka u otopini, 3 puta povećana fotostabilnost lijeka u otopini, bolja podnošljivost	(37, 38)
Cisplatin	Karcinomi testisa, jajnika i dojke	HP $\beta$ CD (1:1)	Porast topljivosti i stabilnosti u otopini i u čvrstom stanju	(39)
Lapatinib	Karcinom dojke	SBE $\beta$ CD (1:1)	Porast topljivosti 600 puta	(40)

Novija istraživanja pokazuju da CD zbog interakcije s lipidnim komponentama staničnih membrana mogu poticati apoptozu i staničnu smrt. Taj je učinak naglašen kod DM $\beta$ CD i HP $\beta$ CD. *In vivo* ispitivanja pokazuju da intraperitonealna primjena DM $\beta$ CD u dozi od 800 mg/kg suprimira rast tumora jajnika na modelu miša koji je usporediv s onim ostvarenim primjenom doksorubicina (2 mg/kg). Intratumorska injekcija DM $\beta$ CD u dozama od 10 do 100 mg/kg inhibira rast tumora kolona na modelu ksenografta miša, dok se intravenska primjena pokazala neučinkovitom. Također, HP $\beta$ CD intraperitonealnom primjenom u dozama od 50 do 150 mM blokira razvoj stanica i produljuje vrijeme preživljavanja na Ba/F3 BCR-ABLWT i BV173 modelu leukemije miša. Iako je za taj učinak potrebna primjena visokih doza HP $\beta$ CD, one se relativno dobro podnose bez pojave značajnijih toksičnih učinaka, dok primjena ekvivalentnih doza DM $\beta$ CD rezultira smrću pokusnih životinja (41). Navedeni primjeri pokazuju da bi CD, a naročito HP $\beta$ CD mogli imati dualnu ulogu u farmaceutskim oblicima citostatika – s jedne strane, kao pomoćne tvari omogućiti razvoj formulacije, a s druge strane biti djelatne tvari koje sinergistički djeluju s uklopljenim citostatikom. No, taj je koncept potrebno vrednovati kroz daljnja predklinička i klinička ispitivanja.

Kemijska modifikacija CD omogućuje razvoj novih specifičnih nosača koji osiguravaju ciljanu terapiju tumora. Ciljana terapija koristi lijekove ili druge specifične molekule kako bi se precizno identificirale i uništile samo određene vrste tumorskih stanica. Naime, tumorske stanice se razlikuju od normalnih po receptorima koje ekspimiraju na svojoj površini, po sastavu okoliša u kojem se nalaze i po tome koje gene nose. Ciljanim usmjeravanjem lijeka u tumorske stanice mogu se očuvati normalne stanice (41), a time unaprijediti učinkovitost terapija, smanjiti nuspojave citostatika te unaprijediti kvaliteta života bolesnika.

### **Ciljana terapija primjenom CD modificiranih hijaluronskom kiselinom**

Hijaluronska je kiselina (HA) jedan od glavnih sastojaka izvanstaničnog matriksa, a veže se na CD44 i RHAMM receptore koji su pojačano ekspimirani na tumorskim stanicama. Nedavno je razvijen način konjugacije HA i  $\beta$ -CD u jednom koraku što ga čini prikladnim za industrijsku proizvodnju. HA- $\beta$ -CD može uklopiti devet puta više doksorubicina (Dox) od samog  $\beta$ -CD te osigurava učinkovitiju dostavu Dox u stanice. Nakon parenteralne primjene HA- $\beta$ -CD-Dox krvotokom dolazi do tumorskih stanica, a zatim vezanjem HA na CD44 receptore dolazi do ulaska kompleksa u stanicu. HA- $\beta$ -CD-Dox kompleks je stabilan pri fiziološkom pH, a da pri kiselom pH dolazi do naglog oslobađanja lijeka. S obzirom na to da je tumorski okoliš blago kiseo (pH $\approx$ 6,5), a unutrašnjost endosoma ima pH $\approx$ 4,5 Dox se oslobađa nakon ulaska u stanicu.

Na HeLa stanicama je HA- $\beta$ -CD-Dox inducirao apoptozu u 83,3 % stanica, a slobodni Dox u samo 28,1 % što dokazuje superiornu učinkovitost sustava u ciljanoj dostavi lijeka. Također, pokazano je da se nakon primjene HA- $\beta$ -CD-Dox manje Dox nakuplja u hepatocitima miševa, iz čega se može zaključiti i da bi hepatotoksičnost mogla biti manja (42).

### Ciljana terapija primjenom CD modificiranih folatnom kiselinom

Folatni receptor (FR) je pretjerano eksprimirani na stanicama velikog broja različitih tumora. Na zdravim stanicama FR se nalazi ne samo s apikalne strane, odnosno nedostupan je lijekovima u centralnoj cirkulaciji. Tijekom tumorogeneze mijenja se struktura stanice te se FR nalaze na cijeloj površini tumorskih stanica i time postaju dostupni kao meta za lijekove. Vežu folnu kiselinu (FA) koja je svim živim stanicama, a posebice tumorskim, potrebna za *de novo* sintezu purinskih baza i proliferaciju. Kako FA ulazi u stanicu endocitozom posredovanim vezanjem na FR, tako i konjugati s FA selektivno ulaze u tumorske stanice.

Vezanjem FA na  $\beta$ -CD razvijene su FCD nanočestice koje specifično dostavljaju lijek na tumorske stanice s pretjeranom ekspresijom FR. U *in vivo* ispitivanju FCD čestica u njih je uklopljen paklitaksel. Razvijene su dvije vrste FCD nanočestica, a razlikuju se po mjestu vezanja folata, naboju i strukturi derivata. FCD-1 sadrže 14, a FCD-2 samo 7 alifatskih lanaca pa hidrofobniji FCD-1 ulazi u jače interakcije s paklitakselom. Osim toga, konjugacija s FA odvija se na suprotnim stranama CD. Antitumorsko djelovanje nanočestica najprije je potvrđeno na 4T1 stanicama karcinoma dojke, a zatim je učinkovitost testirana na miševima. Podaci pokazuju da je FCD-1 učinkovitiji od formulacije paklitaksela s Cremophorom EL i FCD-2 nanočestica, odnosno da je veća stopa preživljenja i manja masa tumora. Osim toga, manje su izraženi toksični učinci i gubitak mase životinja, a neki podaci upućuju na moguće sprječavanje metastaza (43).

### Ciljana terapija primjenom derivata CD i estrona

Estrogeni receptori (ER) pojačano su eksprimirani u više od 70 % karcinoma dojke. Mogu se nalaziti u jezgri (nER), ali i na membrani endoplazmatskog retikuluma (mER) tumorskih stanica. CDE<sub>1</sub> je vektor koji cilja mER, a građen je od konjugata  $\beta$ -CD i estrona, koji može inkluzijom uklopiti konjugat adamantina i doksorubicina (Ada-Dox), iz kojeg se lijek produljeno oslobađa dulje od 75 sati. Takva kinetika oslobađanja omogućuje produljeno djelovanje Dox i dugotrajnu inhibiciju proliferacije tumorskih stanica. Za učinkoviti transport u stanicu važan je omjer CD i Dox, koji mora iznositi 1:2. Pretpostavlja se da pri nižim koncentracijama Dox dolazi do uklapanja estrona u CD šupljinu pa se ne može

dogoditi vezanje  $CDE_1$  i ER. Povećanjem koncentracije Dox nema mjesta za uklapanje estrona pa je tada interakcija s ER moguća (44).

### Ciljana terapija primjenom RGD tripeptida

Integrini su podklasa adhezijskih molekula na površini stanica koje povezuju citoskelet s ekstracelularnim matriksom. Po građi su heterodimeri koji se sastoje iz nekovalentno povezanih  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinica. Sisavci imaju gene za 18 različitih  $\alpha$  i 8  $\beta$  podjedinica, ali stvaraju se samo 24 vrste heterodimera koje vežu specifične ligande i tako pokreću kaskadu reakcija unutar stanica. Integrin  $\alpha_V\beta_3$  pojačano je eksprimiran na nekim tumorskim stanicama i na stanicama novih krvnih žila unutar tumora. Veže brojne molekule izvanstaničnog matriksa poput kolagena, fibrinogena i fibronektina, a zajednički motiv tim molekulama je RGD tripeptid (arginil-glicil-asparaginska kiselina). Sudjeluje u procesima resorpcije kostiju posredovane osteoklastima, metastaziranja i angiogeneze gdje ima ključnu ulogu. Monoklonska protutijela koja ciljaju integrin  $\alpha_V\beta_3$  postigla su indukciju apoptoze tumorskih stanica i inhibiciju angiogeneze što, uz pojačanu ekspresiju, čini integrin  $\alpha_V\beta_3$  pogodnim markerom za ciljanu dostavu citostatika u tumorske stanice (45).

Razvijene su CD nanočestice modificirane dodatkom RGD tripeptida, a zatim je u njih uklopljen doksorubicin. Modifikacija se postiže kovalentnim vezanjem adamantina (ADA) i RGD peptida, a zatim ADA stvara inkluzijski kompleks s  $\beta$ -CD koji je sastavni dio CD polimera ili CD oligomera. Istraživanje je uspoređivalo antiproliferativni učinak oCD-Dox, pCD-Dox, oCD-ADA-RGD-Dox i pCD-ADA-RGD-Dox. Pokazalo se da je dodatak ADA-RGD povećao antiproliferativni učinak Dox, kao i da je učinak jači kod CD oligomera. Ipak, povećanje učinkovitosti ovisilo je o omjeru RGD i Dox što se može objasniti time da su pri testiranju korištene različite vrste tumorskih stanica koje imaju različitu ekspresiju integrina (46).

### Ciljana terapija primjenom CD i magnetnih nanočestica

Magnetne nanočestice se korištenjem vanjskog magneta mogu dovesti do ciljnog područja, odnosno do solidnog tumora koji je lociran blizu površine kože. Polidopamin (PDA) je polimer koji se koristi za termalnu ablaziju tumorskih stanica, a lako se veže i na hidrofilne i na hidrofobne površine. PDA apsorbira NIR (eng. *near infrared*) svjetlost valne duljine 808 nm što uzrokuje povišenje temperature. No, sama fototermalna terapija jako teško može ukloniti cijeli tumor. Kombinacijom CD s magnetskim svojstvima i PDA razvijene su  $Fe_3O_4@PDA@SH-\beta CD$ , čestice koje uklapanjem lijeka mogu kombinirati kemoterapiju

s fototermalnom terapijom. Zahvaljujući  $\beta$ CD navedene čestice imaju visoku učinkovitost uklapanja lijekova, kao što je doksorubicin. Stabilne su pri fiziološkom pH, a pri kiselom pH (4,5–5,5) dolazi do postupnog otpuštanja lijeka. Pri koncentraciji od 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$   $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PDA}@\text{SH}-\beta\text{CD}@\text{Dox}$  čestice djeluju učinkovitije od samog Dox na HepG2 stanice karcinoma jetre, a u kombinaciji s NIR laserom dolazi do značajnog smanjenja vijabilnosti tumorskih stanica (47).

## Zaključak

Potencijal primjene CD u razvoju farmaceutskih oblika citostatika je značajan. Ponajprije omogućuje zamjenu potencijalno iritirajući pomoćnih tvari fiziološki podnošljivijim CD te razvoj formulacija koje su kemijski stabilnije, podnošljivije, sadrže više doze citostatika te su terapijski učinkovitije. Osim toga, CD zahvaljujući interakcijama s endogenim molekulama mogu sinergistički djelovati s citostaticima u liječenju tumora. Također, moguća je daljnja funkcionalizacija CD vezanjem odgovarajućih liganada, čime se omogućuje razvoj makromolekularnih nosača za ciljano liječenje tumora. No, za uspješnu translaciju ovih formulacija u svakodnevnu kliničku praksu neophodna su daljnja opsežna istraživanja.



## Cyclodextrins in the development of pharmaceutical dosage forms of antitumor drugs

M. Nikolin, M. Jug

**Abstract** Cyclodextrins (CDs) are excipients able to form inclusion complexes with sterically compatible lipophilic endogenous molecules and drugs, increasing their solubility and chemical stability. Enhanced biocompatibility and the potential to form nanostructures give CDs an advantage over other commercially available excipients. CDs appear as attractive carriers for antitumor drugs, which often show limited aqueous solubility and chemical stability. Therefore, CD may provide the development of new dosage forms and delivery systems of antitumor drugs with improved bioavailability, reduced toxicity and enhanced therapeutical efficiency. In addition, the interactions of CDs with endogenous molecules may act synergistically with antitumor drugs in cancer treatment. Further functionalization of CDs by attaching the ligands specific for receptors typical for tumour cells may provide active tumor targeting of

the included cytostatic drugs, additionally enhancing the effectiveness and safety of cancer therapy.

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021; 149:778–789.
2. <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2019-godine/>, datum pristupa: 30.7.2022.
3. Chu E. Lijekovi za liječenje malignih bolesti. U: Katzung BG (ur.), *Temeljna i klinička farmakologija*. 14 ed. Zagreb: Medicinska naklada, 2020; 948–977.
4. Lorscheider M, Gaudin A, Nakhlé J, Veiman KL, Richard J, Chassaing C. Challenges and opportunities in the delivery of cancer therapeutics: update on recent progress. *Ther Deliv*. 2021; 12:55–76.
5. Di L, Fish PV., Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development. *Drug Discov Today*. 2012; 17:486–495.
6. Narvekar M, Xue HY, Eoh JY, Wong HL. Nanocarrier for poorly water-soluble anticancer drugs – Barriers of translation and solutions. *AAPS PharmSciTech*. 2014, 15:822–833.
7. de Lemos ML, Hamata L. Stability issues of parenteral chemotherapy drugs. *J Oncol Pract* 2007; 13:27–31.
8. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, datum pristupa 27.7.2022.
9. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-cyclodextrins-used-exipients-medicinal-products-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-cyclodextrins-used-exipients-medicinal-products-human-use_en.pdf), datum pristupa: 15.7.2022.
10. Gandhi SR, Quintans JDSS, Gandhi GR, Araújo AADS, Quintans Júnior LJ. The use of cyclodextrin inclusion complexes to improve anticancer drug profiles: a systematic review. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020; 17:1069–1080.
11. Jansook P, Ogawa N, Loftsson T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *Int J Pharm*. 2018; 535:272–284.
12. Loftsson T, Moya-Ortega MD, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Pharmacokinetics of cyclodextrins and drugs after oral and parenteral administration of drug/cyclodextrin complexes. *J Pharm Pharmacol*. 2016; 68:544–555.
13. Haimhoffer A, Rusznyák A, Réti-Nagy K, Vasvári G, Váradi J, Vecsernyés M, Bácskay, I, Fehér, P, Ujhelyi, Z, Fenyvesi, F. Cyclodextrins in Drug Delivery Systems and their Effects on Biological Barriers. *Sci Pharm*. 2019; 87:33.
14. Gidwani B, Vyas A. A Comprehensive Review on Cyclodextrin-Based Carriers for Delivery of Chemotherapeutic Cytotoxic Anticancer Drugs. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:198268.
15. Aljittawi OS, Ganguly S, Abhyankar SH, Ferree M, Marks R, Pipkin JD, McGuirk, JP. Phase IIa cross-over study of propylene glycol-free melphalan (LGD-353) and alkeran in multiple myeloma autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49:1042–1055.



16. Singh R, Chen J, Miller T, Bergren M, Mallik R. Solution stability of Captisol-stabilized melphalan (Evomela) versus Propylene glycol-based melphalan hydrochloride injection. *Pharm Dev Technol.* 2018; 23:1024–1029.
17. Hari P, Aljitawi OS, Arce-Lara C, Nath R, Callander N, Bhat G, Allen, LF, Stockerl-Goldstein, K. A Phase IIb, Multicenter, Open-Label, Safety, and Efficacy Study of High-Dose, Propylene Glycol-Free Melphalan Hydrochloride for Injection (EVOMELA) for Myeloablative Conditioning in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21:2100–2105.
18. Gaur S, Wang Y, Kretzner L, Chen I., Yen T, Wu X, Yuan, Yate C, Davis, M, Yen Y. Pharmacodynamic and pharmacogenomic study of the nanoparticle conjugate of camptothecin CRLX101 for the treatment of cancer. *Nanomedicine.* 2014; 10:1477–1486.
19. Pham E, Birrer MJ, Eliasof S, Garmey EG, Lazarus D, Lee CR, Man S, Matulonis, Ursula A, Peters CG, Xu, P. Translational impact of nanoparticle-drug conjugate CRLX101 with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21:808–818.
20. Svenson S, Wolfgang M, Hwang J, Ryan J, Eliasof S. Preclinical to clinical development of the novel camptothecin nanoparticle CRLX101. *J Control Release.* 2011; 153:49–55.
21. Young C, Schluep T, Hwang J, Eliasof S. CRLX101 (formerly IT-101) – A Novel Nanopharmaceutical of Camptothecin in Clinical Development. *Curr Bioact Compd.* 2011; 7:8–14.
22. Weiss GJ, Chao J, Neidhart JD, Ramanathan RK, Bassett D, Neidhart JA, Choi CHJ, Chow W, Chung V, Forman SJ, Garmey E, Hwang J, Kalinoski DL, Koczywas M, Longmate J, Melton RJ, Morgan R, Oliver J, Peterkin JJ, Ryan JL, Schluep T, Synold, TW, Twardowski P, Davis ME, Yen Y. First-in-human phase 1/2a trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanoparticle in patients with advanced solid tumor malignancies. *Invest New Drugs.* 2013; 31:986–1000.
23. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02994784>, datum pristupa: 29.7.2022.
24. Krasner CN, Campos SM, Young CI, Chadda KR, Lee H, Birrer MJ, Horowitz NS, Konstantinopoulos PA, D'Ascanio AM, Matulonis UA, Penson RT. Sequential Phase II clinical trials evaluating CRLX101 as monotherapy and in combination with bevacizumab in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2021; 162:661–666.
25. Glimelius B, Stintzing S, Marshall J, Yoshino T, de Gramont A. Metastatic colorectal cancer: Advances in the folate-fluoropyrimidine chemotherapy backbone. *Cancer Treat Rev.* 2021; 98:102218.
26. Clingan PR, Ackland SP, Brungs D, Souza P, Aghmesheh M, Garg MB, Ranson RD, Parker S, Jokela R, Ranson M. First-in-human phase I study of infusional and bolus schedules of Deflexifol, a novel 5-fluorouracil and leucovorin formulation, after failure of standard treatment. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019; 15:151–157.
27. Available from: <https://fivephusion.com/#deflexifol>, datum pristupa: 15.7.2022.

28. Giglio V, Viale M, Bertone V, Maric I, Vaccarone R, Vecchio G. Cyclodextrin polymers as nanocarriers for sorafenib. *Invest New Drugs*. 2018; 36:370–379.
29. Orienti I, Francescangeli F, de Angelis ML, Fecchi K, Bongiorno-Borbone L, Signore M, Peschiaroli A, Boe A, Bruselles A, Costantino A, Eramo A, Salvati V, Sette G, Contavalli P, Zolla L, Oki T, Kitamura T, Spada M, Giuliani A, Baiocchi M, la Torre F, Melino G, Tartaglia M, de Maria R, Zeuner A. A new bioavailable fenretinide formulation with antiproliferative, antimetabolic, and cytotoxic effects on solid tumors. *Cell Death Dis*. 2019; 10:529.
30. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *Korean J Parasitol*. 2021; 59:189–225.
31. Son DS, Lee ES, Adunyah SE. The Antitumor Potentials of Benzimidazole Anthelmintics as Repurposing Drugs. *Immune Netw*. 2020; 20:e29.
32. Pourgholami MH, Wangoo KT, Morris DL. Albendazole-Cyclodextrin Complex: Enhanced Cytotoxicity in Ovarian Cancer Cells. *Anticancer Res*. 2008; 28:2775–2779.
33. Pillai K, Akhter J, Morris DL. Super Aqueous Solubility of Albendazole in  $\beta$ -Cyclodextrin for Parenteral Application in Cancer therapy. *J Cancer*. 2017; 8:913–923.
34. Shah M, Shah V, Ghosh A, Zhang Z, Minko T. Molecular Inclusion Complexes of  $\beta$ -Cyclodextrin Derivatives Enhance Aqueous Solubility and Cellular Internalization of Paclitaxel: Preformulation and In vitro Assessments. *J Pharm Pharmacol*. 2015; 3:8.
35. Barbosa J, Zoppi A, Quevedo M, de Melo P, de Medeiros A, Streck L, de Oliveira A, Fernandes-Pedrosa M, Longhi M, da Silva-Júnior A. Triethanolamine Stabilization of Methotrexate- $\beta$ -Cyclodextrin Interactions in Ternary Complexes. *Int J Mol Sci*. 2014; 15:17077–17099.
36. Kang J, Kumar V, Yang D, Chowdhury PR, Hohl RJ. Cyclodextrin complexation: influence on the solubility, stability, and cytotoxicity of camptothecin, an antineoplastic agent. *Eur J Pharm Sci*. 2002; 15:163–170.
37. Peng M, Liu Y, Zhang H, Cui Y, Zhai G, Chen C. Photostability Study of Doxorubicin Aqueous Solution Enhanced by Inclusion Interaction between Doxorubicin and Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. *Chin J Chem*. 2010; 28:1291–1295.
38. Brewster ME, Loftsson T, Estes KS, Lin JL, Fridriksdóttir H, Bodor N. Effect of various cyclodextrins on solution stability and dissolution rate of doxorubicin hydrochloride. *Int J Pharm*. 1992; 79:289–299.
39. Balajia A, Pandeyb VP, Srinathc MS, Manavalan R. Synthesis and characterization studies of cisplatin/hydroxypropyl- $\beta$ - cyclodextrin complex. *Pharmacologyonline*. 2009; 1:1135–1143.
40. Tóth G, Jánoska Á, Völgyi G, Szabó ZI, Orgován G, Mirzahosseini A, Noszál B. Physicochemical Characterization and Cyclodextrin Complexation of the Anticancer Drug Lapatinib. *J Chem*. 2017; 2017:1–9.
41. Qiu N, Li X, Liu J. Application of cyclodextrins in cancer treatment. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 2017; 89:229–246.

42. Singh P, Chen Y, Tyagi D, Wu L, Ren X, Feng J, Carrier A, Luan T, Tang Y, Zhang J, Zhang X.  $\beta$ -Cyclodextrin-grafted hyaluronic acid as a supramolecular polysaccharide carrier for cell-targeted drug delivery. *Int J Pharm.* 2021; 602:120602.
43. Erdoğan N, Esendağlı G, Nielsen TT, Esendağlı-Yılmaz G, Yöyen-Ermiş D, Erdoğan B, Sargon MF, Eroğlu H, Bilensoy E. Therapeutic efficacy of folate receptor-targeted amphiphilic cyclodextrin nanoparticles as a novel vehicle for paclitaxel delivery in breast cancer. *J Drug Target.* 2018; 26:66–74.
44. Zhou SF, Yin J, Shumyak S, Burgess C, Zhou ZW, He ZX, Zhang X, Pan S, Yang T, Duan W, Qiu JX. Controllable drug uptake and nongenomic response through estrogen-anchored cyclodextrin drug complex. *Int J Nanomedicine.* 2015; 2015:4717–4730.
45. Liu Z, Wang F, Chen X. Integrin  $\alpha\beta 3$ -targeted cancer therapy. *Drug Dev Res.* 2008; 69:329–339.
46. Viale M, Tosto R, Giglio V, Pappalardo G, Oliveri V, Maric I, Marigliò MA, Vecchio G. Cyclodextrin polymers decorated with RGD peptide as delivery systems for targeted anti-cancer chemotherapy. *Invest New Drugs.* 2019; 37:771–778.
47. Mrówczyński R, Jędrzak A, Szutkowski K, Grześkowiak B, Coy E, Markiewicz R, Jesionowski T, Jurga S. Cyclodextrin-Based Magnetic Nanoparticles for Cancer Therapy. *Nanomaterials.* 2018; 8:170.

*Primljeno: 8. studenoga 2022.*